

**Zum Nachweis des Tetramethylthiuramdisulfids
und des Natrium-, Zink- und Eisensalzes
der Dimethyldithiocarbaminsäure**

von
Claus Ott
aus
Luckau

1960

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

**Zum Nachweis des Tetramethylthiuramdisulfids
und des Natrium-, Zink- und Eisensalzes
der Dimethyldithiocarbaminsäure**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Claus Ott
aus
Luckau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Wetterer
Referent: Priv.-Doz.Dr.Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt
Koreferent: Prof. Dr.Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Mai 1968

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	6
Bedeutung und Verwendung der Dimethyldithio- carbamate und des Tetramethylthiuramdisulfids	
II. Wirkung der Salze der Dimethyldithiocarbamin- säure und des Tetramethylthiuramdisulfids auf den Stoffwechsel	8
1.) Mikroorganismen	8
a) Inversionsphaenomen	8
b) Hypothesen und Beobachtungen zur Klärung des Inversionsphaenomens	9
2.) Höhere Pflanzen und Wasserpflanzen	12
3.) Säugetiere	12
4.) Mensch	12
III. Toxizität und schädigende Wirkungen der Ver- bindungen	13
1.) Schäden bei Pflanzen	13
2.) Giftwirkung auf Tiere	13
3.) Erkrankungen des Menschen	14
IV. Physikalische Eigenschaften der Verbindungen	15
1.) Physikalische Daten	15
a) Natriumdimethyldithiocarbamat	15
b) Zinkdimethyldithiocarbamat	16
c) Eisendimethyldithiocarbamat	16
d) Tetramethylthiuramdisulfid	17
2.) Löslichkeit und Lösungsmittel	17
3.) Struktur der Verbindungen und Bildung von Komplexen	18
a) Dimethyldithiocarbamate	18
b) Tetramethylthiuramdisulfid	20
4.) Synthese	21
5.) Zersetzung	21
a) Biologische Zersetzung	21
b) Chemische Zersetzung	22
c) Zersetzung in Abhängigkeit von p_H -Wert und Temperatur	23

	<u>Seite</u>
6.) Stabilität der einzelnen Salze	24
7.) Verdrängungsreihe	25
V. Nachweisverfahren	26
1.) Säurespaltung und Bestimmung der Zerfalls- produkte	26
2.) Farb- und Fällungsreaktionen	28
a) Quantitative Bestimmung	28
b) Qualitative Bestimmung	28
3.) Direkte Messung der Absorption	28
4.) Papierchromatographische Auftrennung	29
5.) Konduktometrische Titrationsverfahren	29
VI. Problemstellung	29
VII. Eigene Versuche	31
1.) Vorzüge des Kupferreagenz nach Tschugaeff	31
2.) Lösungsmittel für die dimethyldithiocarba- minsäuren Salze und für Tetramethylthiu- ramdisulfid	32
3.) Reinigung der Substanzen und Bestimmung ihres Schmelzpunktes	32
4.) Darstellung der Kupferkomplex-Kristalle auf dem Objektträger	33
5.) Reindarstellung des grünen Kupferkomplexes	35
6.) Reindarstellung des braunen Kupferkom- plexes	36
7.) Elementaranalyse beider Kupferkomplexe und ihre spektrophotometrische Untersuchung	37
VIII. Diskussion	40
IX. Zusammenfassung	42
X. Literaturverzeichnis	43

Verwendete chemische Abkürzungen:

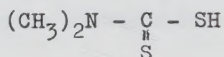
TMTD	Tetramethylthiuramdisulfid
DMDC	Dimethyldithiocarbaminsäure
TMTM	Tetramethylthiurammonosulfid

Zum Nachweis des Tetramethylthiuramdisulfids und des Natrium-, Zink- und Eisensalzes der Dimethyldithiocarbaminsäure.

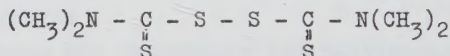
I. Einleitung

Bedeutung und Verwendung der Dimethyldithiocarbamate und des Tetramethylthiuramdisulfids

Verschiedene Salze der Dimethyldithiocarbaminsäure (DMDC):



besonders das Na-, Zn und Fe-Salz und das Oxydationsprodukt der Säure, das Tetramethylthiuramdisulfid (TMTD):



spielen in vielen Zweigen der praktischen Chemie eine große Rolle. Sie werden als Antoxydantien Schmiermitteln zugesetzt und seit 1918 mit großem Erfolg in der Gummiindustrie als Vulkanisationsbeschleuniger verwendet. Dies gilt besonders für das TMTD und das Zn-DMDC.

Von großer wirtschaftlicher Bedeutung war die Entdeckung von Tisdale und Williams (1934). Sie fanden, daß das Na-DMDC auch als Fungizid und Insektizid wirksam ist. Seit dieser Zeit sind immer neue Verbindungen entdeckt worden und ihr Anwendungsbereich wurde ständig größer. Zunächst galt das TMTD als bestes Fungizid, bald wurde es jedoch von dem noch wirksameren Zink- und Eisensalz der DMDC verdrängt (Klöpping (1951)).

Neben der fungiziden Wirkung besitzen sie noch bakterizide, gewisse bakteriostatische (Miller und Elson (1949)), kontakt-insektizide, insektenabstoßende und milbentötende Eigenschaften (Tisdale und Flenner (1942); Klöpping (1951)). Liebermeister (1950) stellte fest, daß die absolut penicillin- und sulfonamidresistenten Erreger der Lungenseuche der Rinder in einer DMDC-Lösung selbst bei einer Verdünnung von 1 : 1 Million kein Wachstum mehr zeigten. Die Dimethyldithiocarbamate hemmen auch andere pleuropneumonie-artige Erreger, Eitererreger, Tuberkelbakterien, Diphteriebakterien, Staphylokokken und Streptokokken. Die in vitro Wirkung kann durch Zusatz von 20 % Serum oder auf serumfreien Nährböden durch Zusatz von Kupfersulfat gesteigert werden. Colibakterien und nicht haemolysierende Streptokokken werden jedoch nicht von den Carbaminaten angegriffen. Wie von Palmer (1956) für das Zn-DMDC, von Lindahl (1962) für das TMTD und das nur halb so wirksame Na-DMDC gezeigt werden konnte, hemmen sie auch Algenwachstum.

Die bakterizide und fungizide Eigenschaft des TMTD wurde vielfach ausgenützt. So ist es ein wesentlicher Bestandteil von "Nobecutan"^R, einem aseptischen Wundverband. Erfolgreich wurde es gegen Dermatophyten eingesetzt (Miller und Elson (1949)).

Diamond und Horsfall (1943) schlugen vor, Gummi, der häufig Feuchtigkeit ausgesetzt ist, vor bakterieller Oxydation dadurch zu schützen, daß man das TMTD, welches als Vulkanisationsbeschleuniger im Gummi enthalten ist, nicht vollständig entfernt. Tollenaar (1951) fand, man könne Kühlhausbutter vor dem schnellen Ranzigwerden durch TMTD schützen und so über längere Zeit stabilisieren.

Eine verblüffende Wirkung zeigt TMTD bei der Polymerisation von Styren und Methylmetacrylat. Hier wirkt es abhängig von der Temperatur als Starter oder als Verzögerer (Ferington und Tobolsky (1955)).

Doch die Domäne der Dimethyldithiocarbamate ist die Landwirtschaft, der Obst-, Gemüse- und Ziergewächsanbau. Hier konnten sie im Kampf gegen die Pflanzenkrankheiten den Schwefel und seine Verbindungen, die besonders bei Hitze schädigend wirken, verdrängen. Außerdem tragen sie noch zu einer besseren Blatt- und Fruchtausfärbung bei und besitzen ausgezeichnete Haft- und Benetzungseigenschaften. Ihre Karenzzeit, das ist die Zeit, die zwischen der letzten Spritzung und der Ernte verstreichen soll, um keine schädigende Wirkung beim Menschen hervorzurufen, beträgt nur drei Tage (Holz und Lange (1962)).

II. Wirkung der Salze der Dimethyldithiocarbaminsäure und des Tetramethylthiuramdisulfids auf den Stoffwechsel.

1.) Mikroorganismen

a) Inversionsphaenomen

Bei den Untersuchungen, in welchen Dosen die Dimethyldithiocarbamate noch fungizide Wirkung zeigen, machten Dimond, Horsfall, Heuberger und Stoddard (1941) und später Montgomery und Shaw (1943) die Beobachtung, daß TMTD und die DMDC-Salze bei geringer Konzentration (etwa 0,2mg/l; Sijpesteijn, und van der Kerk (1952)) auf Pilze absolut wachstumshemmend wirken. Darauf folgt bei höherer Konzentration eine Zone mit etwas vermindertem und verzögertem Wachstum (sogenanntes Inversions-Wachstum) und schließlich tritt bei noch höheren Konzentrationen wieder absolute Hemmung ein (= 2. Hemmungszone). Diese Beobachtung wird in der Literatur immer wieder bestätigt.

Montgomery und Shaw (1943) nahmen an, daß dieses Inversionsphaenomen eine allgemeine Eigenschaft der Thiuramsulfide und der Dithiocarbamate ist, die noch nicht in allen Fällen be-

obachtet werden konnte, da der Konzentrationsbereich, in welchem diese Inversion des Wachstums stattfindet, oft nur sehr klein ist und deshalb noch nicht bestimmt werden konnte.

Allgemein nimmt der Hemmungseffekt mit zunehmender Größe der N-substituierten Gruppen ab, also in der Reihe der Methyl-, Äthyl- und Propylreste (Davies und Sexton (1946); Miller und Elson (1949)). Auch der p_H -Wert spielt eine große Rolle. So zeigte Klöpping (1951), daß Na-DMDC im sauren Bereich nur wenig wirksam ist im Vergleich zu $p_H = 7$ oder zum basischen Milieu.

In der 1. Hemmungszone kann die Wirkung des TMTD und des Na-DMDC durch L-Cystein, DL-Methionin, L-Histidin und bei einigen Testpflanzen auch durch α -Ketosäuren aufgehoben werden. Eine besonders starke antagonistische Wirkung besitzt die Imidazol-4-Pyruvatsäure.

In der 2. Hemmungszone sind diese Antagonisten völlig wirkungslos (Sijpesteijn und van der Kerk (1952), (1954), (1956)).

Verstärkt wird die Wirkung von Na-DMDC in der 1. Hemmungszone durch Zugabe von Cu- oder Co-Ionen (Sijpesteijn, Janssen und van der Kerk (1956)).

b) Hypothesen und Beobachtungen zur Klärung des Inversionsphaenomens.

Bei dem Versuch, dieses Inversionsphaenomen zu ergründen, stellten Tisdale und Flenner (1951) fest, daß je löslicher die DMDC-Verbindung ist, sie umso toxischer wirkt.

Cox, Sisler und Spurr (1951) glaubten, daß Schwefelkohlenstoff das giftige Agens sei, doch es konnte gezeigt werden, daß Dimethylamin und Schwefelkohlenstoff bei gleichzeitiger Anwesenheit weitaus giftiger sind als die einzelnen Komponenten (Weed, McCallen und Miller (1953)).

Liebermeister (1950) fand bei seinen Versuchen, daß eine größere Wachstumshemmung von *Staphylokokkus aureus* erreicht wird, wenn Cu-Sulfat zu Na-DMDC gegeben wird. Dabei ist die Wirkung größer als aus der Summe der einzelnen Komponenten zu erwarten ist. Da sich Kupfer mit DMDC zu einem Komplex verbinden kann, nahmen Sijpesteijn, Janssen und van der Kerk (1956) an, daß die metallbindende Fähigkeit der Enzyme schwächer ist als dieser Cu-DMDC-Komplex und so der Nährlösung das für die Pflanze lebensnotwendige Kupfer entzogen wird. Goksøyr (1955) und Sijpesteijn, Janssen und van der Kerk (1956) fanden dann, daß in der 1. Hemmungszone Cu^{II}-Ionen und DMDC im Verhältnis 1 : 1 vorliegen (sog. 1 : 1 Komplex). Bei weiterer Zugabe von DMDC verschiebt sich das Verhältnis und es bildet sich ein Komplex, in dem Cu und DMDC im Verhältnis 1 : 2 vorliegen (= 1 : 2 Komplex), der im Gegensatz zum 1 : 1 Komplex keine toxische Wirkung zeigt, da er nicht wasserlöslich ist.

Auf der Suche, die Wirkung von DMDC und von TMTD in der 2. Hemmungszone zu erklären, wurden einige bemerkenswerte Beobachtungen gemacht.

Goksøyr (1955) stellte fest, daß Na-DMDC die Zellteilung von Hefe augenblicklich hemmt, das Wachstum aber erst bei höheren Na-DMDC-Konzentrationen aufhört. Man beobachtete deshalb bei niedrigen Konzentrationen eine Größenzunahme der einzelnen Zellen.

Klöpping (1951) fand, daß Pilzsporen empfindlicher gegen TMTD und Na-DMDC sind als das Myzel.

TMTD und Fe-DMDC hemmen bei intakten Pilzsporen die Citratsynthese. Zn- und Cu-DMDC bewirken dagegen einen Anstieg von Citrat, von Brenztraubensäure und α -Ketoglutarensäure um das 10-fache. Sie scheinen auf die Ketosäurecarboxylase und-oxydase hemmend zu wirken. Na-DMDC zeigt überhaupt keine Wirkung (Owens (1960)).

Weed, McCallan und Miller (1953) untersuchten einen Vertreter der Fermente, die Sulfhydrylgruppen enthalten, nämlich die Urease. Bei einer Konzentration von $2,5 \times 10^{-2}$ mg/ml Ferbam wurde eine Ureasemenge von 4×10^{-5} mg/ml praktisch gehemmt. Sisler und Cox (1955) stellten fest, daß bei der Reaktion von TMTD mit Sulfhydrylgruppen DMDC frei wird. Durch die Cytochromoxydase kann aus DMDC wieder TMTD gebildet werden, so daß weitere Sulfhydrylgruppen oxydiert werden können. Dadurch kann eine bestimmte Menge TMTD eine größere Wirkung entfalten. Somit könnte auch eine Beobachtung von Manten, Klöpping und van der Kerk (1951) erklärt werden, die gefunden hatten, daß unter anaeroben Bedingungen mehr TMTD erforderlich ist, das Wachstum von Hefe zu hemmen als unter aeroben Bedingungen.

Diese und viele andere Forschungsergebnisse und Beobachtungen faßten Thorn und Ludwig (1962) zusammen und erarbeiteten eine Hypothese, die vier Punkte enthält. Keiner dieser Punkte kann allein für das Inversionsphaenomen und die Toxizität der Dithiocarbamate und des TMTD verantwortlich gemacht werden. Wahrscheinlich ist dazu das Zusammenwirken aller notwendig.

- 1.) Die Dithiocarbamate entziehen den Sulfhydrylgruppen wesentlicher Zellbestandteile eine lebensnotwendige Substanz oder reagieren mit ihnen und bilden Disulfide.
- 2.) Die Dithiocarbamate in Form des 1 : 1 Komplexes reagieren mit den Sulfhydrylgruppen essentieller Fermente und bilden dann den 1 : 2 Komplex.
- 3.) Die Dithiocarbamate entziehen metallhaltigen Fermenten für die Funktion notwendige Kationen, wie z.B. Kupfer, und bilden mit ihnen irreversible Komplexe oder sie werden über das Kation an das Ferment gebunden und es entsteht ein funktionsunfähiger Enzymkomplex.
- 4.) Das Redox-Potential des Dithiocarbamat-Thiuramdisulfid-Systems stört die Energie-Verhältnisse in der Zelle.

2.) Höhere Pflanzen und Wasserpflanzen

Auch in höheren Pflanzen können Stoffwechseländerungen durch DMDC hervorgerufen werden. So wurde in Zuckerrüben, die mit einem Zn-DMDC-Spray bestäubt worden waren, in der Wurzel ein Anstieg von Glutaminsäure festgestellt, in den Blättern nahm sie signifikant ab, dafür stieg der Aminosäuregehalt an (Fults, Payne und Gaskill (1951); Blouch, Payne und Fults (1952)).

Bei Wasserpflanzen wird durch TMTD die Photosynthese gehemmt. Na-DMDC zeigt dieselbe Wirkung, jedoch erst bei 15-mal größeren Konzentrationen (Lindahl (1963)).

3.) Säugetiere

Bei Wiederkäuern, denen Getreide verfüttert wurde, das mit TMTD behandelt worden war, zeigte sich nach sechs Stunden im Labmagen Schwefelkohlenstoff, Schwefelwasserstoff und Dimethylamin (Robbins und Kastelic (1961); Fischer und Brantner (1963)). 4 % des verfütterten TMTD wurden mit der Faeces, 1,5 % im Urin ausgeschieden. Im Blut wurde nichts gefunden. Aus dieser Beobachtung entnehmen Robbins und Kastelic (1961), daß 78 % des TMTD von Darmbakterien zersetzt wird, und daß durch die Hilfe der Darmbakterien die Wiederkäuer eine beträchtliche Menge TMTD tolerieren können, ohne toxische Wirkung zu zeigen.

Burow (1964) konnte zeigen, daß wiederholte Gaben von TMTD in Dosen von 10-20 mg/kg Körpergewicht direkt in den Magen von Hunden eine starke Verminderung der Gallenproduktion zur Folge hat. Gleichzeitig tritt eine allgemeine Schwächung der Tiere auf.

4.) Mensch

Beim Menschen ruft eine akzidentelle Einnahme von TMTD ohne

vorherigen Alkoholgenuß Nausea, Erbrechen, Durchfall, Ataxie, Hypothermie, Hypotonie und schließlich eine aufsteigende Paralyse mit eventueller Atemlähmung hervor (Moeschlin (1964)). Bei gleichzeitigem Alkoholgenuß können sich die Symptome verstärken. Das hängt mit dem sogenannten Antabuseffekt zusammen. Antabus, das Tetraäthylthiuramdisulfid, verhindert den Äthanolabbau und verursacht dabei vermutlich einen Aldehydanstieg im Blut. Diese Wirkung wird zur Behandlung des chronischen Alkoholismus ausgenutzt. Wie Hald, Jacobsen und Larsen (1952) bei Versuchen an Kaninchen feststellen konnten, zeigt TMTD dieselbe Wirkung wie Antabus, ist sogar noch wirksamer. Auch die Dimethyl- und Diäthylthiocarbamate zeigen einen merklichen, aber nur kurz anhaltenden Effekt.

III. Toxizität und schädigende Wirkungen der Verbindungen

1.) Schäden bei Pflanzen

Einige Zierpflanzen sind gegen TMTD empfindlich, so reagieren Tulpen bei Überdosierung mit Blattschäden. Bei Rosen kann es zur Hemmung der Trieb- und Knospenbildung kommen (Holz und Lange (1962)). Ebenso können bei der Anwendung des Zink- und Eisensalzes der Dimethyldithiocarbaminsäure Blatt- und Fruchtflecken auftreten, beim Kupfersalz waren die Verletzungen schon tiefgreifender, mitunter fielen sogar die Blätter ab (Goldsworthy, Green und Smith (1943)). Klöpping (1951) stellte fest, daß das Na-DMDC am stärksten phytotoxisch wirkt.

2.) Giftwirkung auf Tiere

Gegen Bienen ist DMDC absolut ungefährlich (Holz und Lange (1962)). Doch besitzt sie eine hohe Toxizität für Fische gegenüber (Palmer (1956)), so daß ihre algizide Eigenschaft nicht voll ausgenutzt werden kann. Hühner zeigen nach Genuß von

2.) Höhere Pflanzen und Wasserpflanzen

Auch in höheren Pflanzen können Stoffwechseländerungen durch DMDC hervorgerufen werden. So wurde in Zuckerrüben, die mit einem Zn-DMDC-Spray bestäubt worden waren, in der Wurzel ein Anstieg von Glutaminsäure festgestellt, in den Blättern nahm sie signifikant ab, dafür stieg der Aminosäuregehalt an (Fults, Payne und Gaskilt (1951); Blouch, Payne und Fults (1952)).

Bei Wasserpflanzen wird durch TMTD die Photosynthese gehemmt. Na-DMDC zeigt dieselbe Wirkung, jedoch erst bei 15-mal größeren Konzentrationen (Lindahl (1963)).

3.) Säugetiere

Bei Wiederkäuern, denen Getreide verfüttert wurde, das mit TMTD behandelt worden war, zeigte sich nach sechs Stunden im Labmagen Schwefelkohlenstoff, Schwefelwasserstoff und Dimethylamin (Robbins und Kastelic (1961); Fischer und Brantner (1963)). 4 % des verfütterten TMTD wurden mit der Faeces, 1,5 % im Urin ausgeschieden. Im Blut wurde nichts gefunden. Aus dieser Beobachtung entnehmen Robbins und Kastelic (1961), daß 78 % des TMTD von Darmbakterien zersetzt wird, und daß durch die Hilfe der Darmbakterien die Wiederkäuer eine beträchtliche Menge TMTD tolerieren können, ohne toxische Wirkung zu zeigen.

Burow (1964) konnte zeigen, daß wiederholte Gaben von TMTD in Dosen von 10-20 mg/kg Körpergewicht direkt in den Magen von Hunden eine starke Verminderung der Gallenproduktion zur Folge hat. Gleichzeitig tritt eine allgemeine Schwächung der Tiere auf.

4.) Mensch

Beim Menschen ruft eine akzidentelle Einnahme von TMTD ohne

vorherigen Alkoholgenuß Nausea, Erbrechen, Durchfall, Ataxie, Hypothermie, Hypotonie und schließlich eine aufsteigende Paralyse mit eventueller Atemlähmung hervor (Moeschlin (1964)). Bei gleichzeitigem Alkoholgenuß können sich die Symptome verstärken. Das hängt mit dem sogenannten Antabuseffekt zusammen. Antabus, das Tetraäthylthiuramdisulfid, verhindert den Äthanolabbau und verursacht dabei vermutlich einen Aldehydanstieg im Blut. Diese Wirkung wird zur Behandlung des chronischen Alkoholismus ausgenutzt. Wie Hald, Jacobsen und Larsen (1952) bei Versuchen an Kaninchen feststellen konnten, zeigt TMTD dieselbe Wirkung wie Antabus, ist sogar noch wirksamer. Auch die Dimethyl- und Diäthylthiocarbamate zeigen einen merkwürdigen, aber nur kurz anhaltenden Effekt.

III. Toxizität und schädigende Wirkungen der Verbindungen

1.) Schäden bei Pflanzen

Einige Zierpflanzen sind gegen TMTD empfindlich, so reagieren Tulpen bei Überdosierung mit Blattschäden. Bei Rosen kann es zur Hemmung der Trieb- und Knospenbildung kommen (Holz und Lange (1962)). Ebenso können bei der Anwendung des Zink- und Eisensalzes der Dimethyldithiocarbaminsäure Blatt- und Fruchtflecken auftreten, beim Kupfersalz waren die Verletzungen schon tiefgreifender, mitunter fielen sogar die Blätter ab (Goldsworthy, Green und Smith (1943)).

Klöpping (1951) stellte fest, daß das Na-DMDC am stärksten phytotoxisch wirkt.

2.) Giftwirkung auf Tiere

Gegen Bienen ist DMDC absolut ungefährlich (Holz und Lange (1962)). Doch besitzt sie eine hohe Toxizität für Fische gegenüber (Palmer (1956)), so daß ihre algizide Eigenschaft nicht voll ausgenutzt werden kann. Hühner zeigen nach Genuß von

verschlüssen um einen TMTD-Nachweis zu erweitern.

Von Shelley (1964) sind eine ganze Reihe von Beobachtungen gesammelt worden über die Reizwirkung der Dithiocarbamate, von denen hier einige wiedergegeben werden:

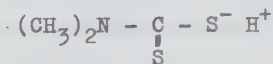
In den frühen 20er Jahren, als das TMTD als Vulkanisationsbeschleuniger in der Gummiindustrie eingeführt wurde, bekamen einige Arbeiter Dermatitis.

Von 309 Benützern einer TMTD-haltigen Seife war einer dagegen allergisch. Bei einem Patienten, der häufig unter Ekzemen litt, konnte als Ursache dafür der Golfplatz, der mit TMTD gespritzt worden war, gefunden werden. Diese Erkrankung ging in das Schrifttum als Golfplatzdermatitis ein.

Ein anderer Fall wird ebenfalls von Shelley berichtet. Eine Frau bekam immer nur sonntags nach dem Bad starke Rötungen im Gesicht. Nachforschungen ergaben, daß sie nur sonntags vor dem Baden Cocktails trank. Weitere Untersuchungen erbrachten dann den Zusammenhang zwischen Alkohol und einer TMTD-haltigen Seife.

IV: Physikalische Eigenschaften der Verbindungen

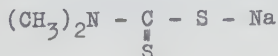
Na-, Zn- und Fe-DMDC leiten sich von der Dimethyldithiocarbaminsäure ab, die wegen ihrer geringen Beständigkeit praktisch keine Bedeutung besitzt:



1.) Physikalische Daten

a) Natriumdimethyldithiocarbamat

Dimethyldithiocarbaminsaures Natrium oder Na-DMDC



Sie unterscheiden dabei jedoch nicht zwischen den einzelnen möglichen Komplexen und geben nicht an, welche sie untersucht haben.

Die Schwermetall-DMDC-Verbindungen sind also schlecht wasserlöslich. Besser löslich sind sie in Halogenkohlenwasserstoffen mit "aktiven" H-Atomen und endlichem Dipolmoment, wie Chloroform, Trichloräthylen, Tetrachloräthan und Äthylenchlorid (Eckert (1957)), von Dowden (1938) werden noch Amylalkohol, Benzol und Tetrachlorkohlenstoff empfohlen. Ebenso wird häufig Aceton genannt, da jedoch DMDC und TMTD damit reagieren sollte es nicht gebraucht werden.

Zu beachten ist, daß DMDC und TMTD als Vulkanisationsbeschleuniger verwendet werden und deshalb im Gummi enthalten sind. Durch das Lösungsmittel könnten sie herausgelöst werden und so die Untersuchungsergebnisse verfälschen.

3.) Struktur der Verbindungen und Bildung von Komplexen

Die angegebenen Strukturformeln sollen nur dem besseren Verständnis dienen, denn tatsächlich scheinen die Verhältnisse weit komplizierter zu sein.

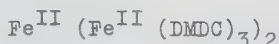
a) Dimethyldithiocarbamate

Koch (1949) stellte fest, daß die Bindung zwischen dem Metall und den Schwefelatomen der Dithiocarbamate kovalenten Charakter besitzt. Deshalb wird nicht durch die freien Valenzen des Kations die Anzahl der Dithiocarbamylgruppen festgelegt, sondern durch die Koordinationszahl.

Sowohl Cu^{II} als auch Zn^{II} haben normalerweise die Koordinationszahl 4. Die Kupfer-Chelate sind dabei vom flächenhaften Typ, wohingegen die Zink-Chelate tetrahedral sind. Man kann auch sagen, beim Cu-DMDC liegen die Schwefelatome in einer Fläche,

wohingegen sie beim Zn-DMDC die Ecken eines Tetraedrons einnehmen (Goksøyr (1955)).

Fe^{II} und Fe^{III} haben die Koordinationszahl 6 und die Liganden sind um das Zentralatom oktaedral angeordnet. Das Dithiocarbaminion verhält sich monovalenten Liganden gegenüber bidentat. Es folgt daraus, daß Fe^{III} -DMDC elektroneutral sein muß, wohingegen Fe^{II} -DMDC eine negative Ladung hat, so daß der gebildete Komplex ähnlich dem Eisencyanid-Komplex ist, also



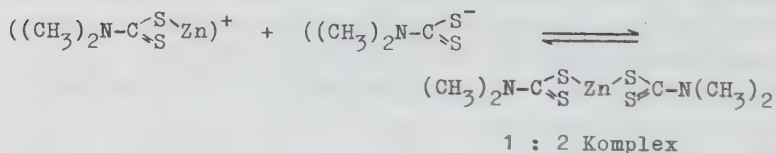
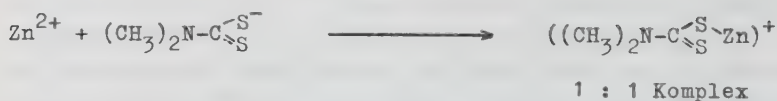
In einer Lösung werden demnach neben dem 1 : 3 Komplex, der 1 : 2 und der 1 : 1 Eisenkomplex zu finden sein (Goksøyr (1955)).

Bereits bei der Erklärung des Inversionsphänomens wurde festgestellt, daß die Dimethyldithiocarbamate mit dem Cu^{II} zwei Reihen von Salze bilden können. Bei geringen Mengen von Cu und DMDC bildet sich ein Komplex, in dem sie im Verhältnis 1 : 1 vorliegen, der sogenannte 1 : 1 Komplex. Wird weiter DMDC zugegeben, so entsteht der 1 : 2 Komplex, bei dem Cu und DMDC im Verhältnis 1 : 2 vorliegen. Der 1 : 1 Komplex tritt also in sehr verdünnter Lösung auf, und der 1 : 2 Komplex entsteht bei einem größeren Konzentrationsüberschuß von DMDC über den 1 : 1 Komplex (Goksøyr (1955)).

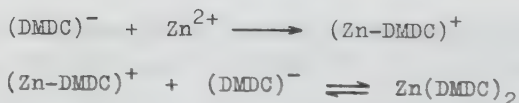
Beide Cu-DMDC-Komplexe unterscheiden sich in ihrer Löslichkeit. Der 1 : 1 Komplex ist relativ gut wasserlöslich, und der 1 : 2 Komplex fällt in Wasser aus (Goksøyr (1955)). Janssen (1957) stellte die Löslichkeitskonstanten in reinem Wasser für den 1 : 1 Komplex mit $2,5 \times 10^{11}$ und für den 1 : 2 Komplex mit 2×10^{10} fest.

Das Zink bildet auch zwei Arten von Komplexen, die nach Goksøyr (1955) in der Lösung in einem reversiblen Dissozia-

tionsgleichgewicht stehen.



oder kürzer:



Mischkristalle treten bei diesen DMDC-Verbindungen weniger leicht auf, weil die DMDC-Gruppe bidentat ist. Aber Metallionen mit der Koordinationszahl 6 oder höher würden aus theoretischen Gründen leichter mit DMDC gemischte Komplexe bilden. Doch bei den Ionen mit der Koordinationszahl 4, wie beim Zn^{II} und Cu^{II} besteht diese Gefahr nicht (Lindahl (1962)).

b) Tetramethylthiuramdisulfid

Nach Yamada und Mizuno (1948) und Maróy (1965) kristallisiert das TMTD mit vier Molekülen je Einzelverband und besitzt deshalb aus Raumgründen eine doppelte Symmetrieachse (Maróy (1965)).

Es gibt keinen Zweifel über die geradkettige Struktur der Disulfid-Brücke im TMTD. Durch die oxydative Verbindung der Sulfhydrylgruppen zweier Moleküle DMDC ist die Synthese von TMTD möglich (Goksgyr (1955)).

4.) Synthese

Die Synthese der DMDC erfolgt in alkalischer Lösung aus Tetramethylthiurammonosulfid (TMTM) (Hilton und Newell (1953)) oder aus Dimethylamin und Schwefelkohlenstoff (Delépine (1908)). Goldsworthy, Green und Smith (1943) verwendeten Delépine's Methode, nur lassen sie die Reaktion in alkoholischer Lösung unter Zusatz von Natriumcarbonat ablaufen. Klöpping (1951) verwendet eine wässrige NaOH-Lösung. Beide erhalten dadurch das Na-DMDC.

Die Schwermetallverbindungen entstehen beim Zusatz der entsprechenden Salze (Goldsworthy, Green und Smith (1943)). Auch das TMTD kann so hergestellt werden, jedoch müssen noch Oxydationsmittel zugegeben werden. Von Braun (1902) nennt Jod, Brom, Wasserstoffsuperoxyd, Kaliumpersulfat, Benzolsulfochlorid (v. Braun und Kaiser (1923)) oder Ammoniumpersulfat (Cramer (1936)).

Durch Oxydation kann also leicht aus DMDC das TMTD entstehen. Darin sehen Firestone und Vollmer (1956) auch den Grund, weshalb TMTD in den anderen Verbindungen häufig als Verunreinigung gefunden werden kann.

Wird TMTD mit Mg-Ionen in verdünnter Schwefelsäure (Callan und Strafford (1924)) oder mit einem Pyridin-Ameisensäure-Gemisch (Roth und Beck (1957)) reduziert, so entstehen dabei DMDC, die dann jedoch weiter gespalten werden.

5.) Zersetzung

a) Biologische Zersetzung

Durch Hefezellen, Pilzsporen und Algen wird TMTD zum DMDC-Ion reduziert (Goksøyr (1955); Richardson und Thorn (1961); Lindahl (1962)).

Fe-DMDC wird von Pilzsporen (Cox, Sisler und Spurr (1951)) und von Hefe zersetzt (Weed, McCallan und Miller (1953)).

b) Chemische Zersetzung

Die DMDC und ihre Salze zerfallen leicht in saurem Milieu in Schwefelkohlenstoff und in Dimethylamin. Darüber herrscht in der Literatur völlige Übereinstimmung.

Nach Weed, McCallan und Miller (1953) wird dieser Zerfall durch Sulfhydrylgruppen beschleunigt.

In einem Auszug von Kaliumcyanid in warmen Alkohol spaltet TMTD Schwefel ab (v.Braun und Stechele (1903)), dabei entsteht das Tetramethylthiurammonosulfid (TMTM), das über DMDC in Schwefelkohlenstoff, Dimethylamin und andere Verbindungen zerfällt.

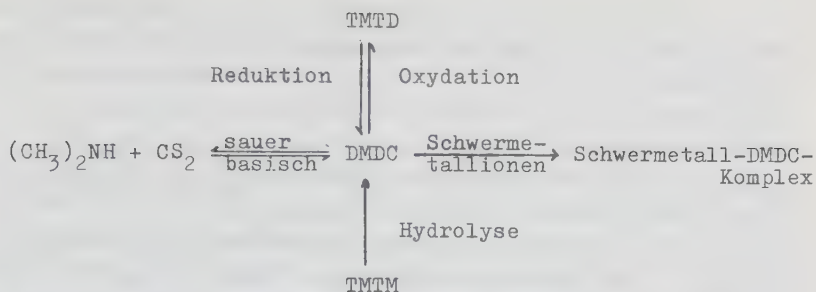
Doch auch in heißen Säuren bildet sich aus TMTD Schwefelkohlenstoff und Dimethylamin.

Stevenson (1964) glaubt, daß neben dem normalen Zerfallsweg, also in Schwefelkohlenstoff und Dimethylamin, noch ein zweiter Weg existieren muß; denn er fand elementaren Schwefel. Daraus schloß er, daß TMTD auch in

$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\overset{\text{S}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2 + \text{CS}_2 + \text{elementaren Schwefel}$
zerfallen kann. Bei Anwesenheit von Zinkionen zerfallen auf diese Weise 2 - 12 % des TMTD; fehlen diese jedoch, sogar bis zu 25 %. Gründe für dieses Verhalten sind unbekannt. Ebenso merkwürdig ist das Verhalten von TMTD und DMDC in Aceton. Hierin zersetzen sie sich nach wenigen Stunden selbst bei Raumtemperatur. Beschleunigend wirkt dabei das Dimethylamin (Robinson, Craig und Fowler (1956)).

Fest steht, daß die Dithiocarbamate im niederen p_H -Bereich in Schwefelwasserstoff und Dimethylamin zerfallen, in alkalischem Milieu stabil sind und hier sogar ihre Synthese möglich ist (Owens und Hayes (1964)). Im mittleren p_H -Bereich konnten Zuman und Zahradnik (1957) keine Kondensation des Amins mit Schwefelkohlenstoff und auch keinen Zerfall der Dithiocarbaminsäure feststellen.

Über die Zusammenhänge des Zerfalles und der Synthese gibt Goksoyr (1955) ein übersichtliches Schema:



c) Zersetzung in Abhängigkeit von p_H -Wert und Temperatur

Von Lopatecki und Newton (1952) wurde die Zerfallsgeschwindigkeit von Na-DMDC in Abhängigkeit vom p_H -Wert systematisch erforscht. Dabei beträgt die Halbwertszeit, das ist die Zeit, in der die Hälfte der vorgelegenen Substanz zerfallen ist, bei $p_H = 3$ ungefähr 15 sec, bei $p_H = 4,7$ etwa 30 min und bei $p_H = 6$ bereits mehrere Tage. Dieselbe Beobachtung machten auch Weed, McCallan und Miller (1953) für Fe-DMDC.

Doch auch die Temperatur spielt bei der Zersetzung eine große Rolle, wie Zuman und Zahradnik (1957) am diäthylthiocarbaminsauren Natrium feststellen konnten. Bei einer Temperatur von 19°C geht die Zersetzung etwa 14 mal schneller vor sich als bei 14°C , und bei $24,8^\circ\text{C}$ ist die Geschwindigkeit 25 mal so groß.

Bei gleicher Temperatur und demselben p_H -Wert zersetzt sich jedoch Dimethyldithiocarbamat etwa 3,5 mal langsamer als das Diäthylthiocarbamat (Zuman und Zahradnik (1957)).

Bereits Parker-Rhodes (1943) und später Janssen (1956) nahmen an, daß die Stabilität der alkylsubstituierten Dithiocarbamate in der Reihe Dimethyl-, Diäthyl-, Dibuthyldithiocarbamat abfällt.

Über die entstehenden Produkte bei einer Änderung des p_H -Wertes berichten Thorn und Richardson (1962). Sie fanden im Bereich von $p_H = 5 - 8$, daß in einer Fe-DMDC-Acetonitrillösung mit Phosphatpuffer sich das UV-Spektrum der DMDC-Ionen zeigt. Im sauren Bereich, bei $p_H = 3$ und 4 sieht das UV-Spektrum wie beim TMTD aus.

Owens (1964) verwendete einen Acetatpuffer, um zu verhindern, daß vom Phosphat das Eisen gebunden wird. Er erhält bei $p_H = 6$ das normale Fe-DMDC UV-Spektrum, bei $p_H = 7$ entstehen bereits DMDC-Ionen, jedoch kann man noch erkennen, daß Fe-DMDC in der Lösung ist. Bei $p_H = 8$ liegen nur noch DMDC-Ionen vor. Bei einem p_H von 4 verschwindet DMDC schnell. Daraus schloß Owens, daß sich das DMDC zersetzt hat. Ein UV-Absorptionsspektrogramm zeigte allerdings ein dem TMTD sehr ähnliches Bild. Von Goksöyr (1955) wird diese Beobachtung bestätigt.

6.) Stabilität der einzelnen Salze

Beim Vergleich der einzelnen DMDC-Salze stellten Lopatecki und Newton (1952) fest, daß Na-DMDC bereits bei $p_H = 7$ stark Schwefelkohlenstoff abspaltet, Zn- und Fe-DMDC jedoch nur sehr zögernd und Cu-DMDC nicht einmal bei $p_H = 5$. Daraus schlossen sie auf eine unterschiedliche Beständigkeit der DMDC-Metallsalze und gaben die Reihe zunehmender Stabilität von Na, über Zn, Fe bis zum Cu an. Stevenson (1964) bestätigte diese Reihe.

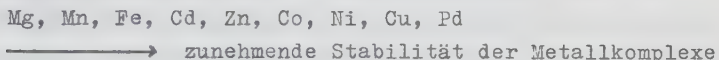
Goksöyr (1955) stellte bei einem Vergleich von Zn- und Cu-DMDC fest, daß sich in einer Lösung von Na-DMDC, zu der Cu- und Zn-Ionen gegeben werden, zuerst das Cu-Salz bildet und erst wenn alle Cu-Ionen verbraucht sind das Zn-Salz. Ist der Großteil der beiden Metallionen gebunden, enthält die Lösung freie DMDC-Ionen. Nach etwa 24 Stunden ist ein Teil des DMDC verschwunden. Das Cu- und Zn-Salz bleiben jedoch stabil.

Auch Goldsworthy, Green und Smith (1943) konnten aus dem Na-DMDC durch Zusatz entsprechender Ionen die verschiedenen DMDC-Salze erhalten.

7.) Verdrängungsreihe

Mellor und Maley (1948) stellten fest: je basischer ein Metall ist, desto instabiler sind seine Salze.

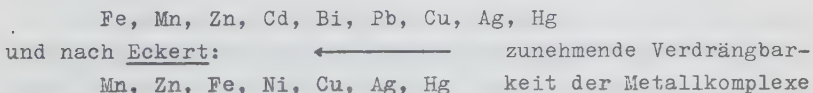
Beim Vergleich der einzelnen Metalle erhielten sie folgende Reihe:



Die Stabilität der Komplexe mit den angegebenen Metallen nimmt dabei von links nach rechts zu.

Wickbold (1956) und Eckert (1957) untersuchten die Metalle nach der Fähigkeit, andere aus ihren Verbindungen zu verdrängen.

Nach Wickbold sieht die Verdrängungsreihe wie folgt aus:



Dabei können die Metalle nur die links vor ihnen stehenden aus ihren Verbindungen verdrängen.

Bei der Betrachtung dieser Reihen fällt auf, daß das Eisen bei Mellor und Maley und bei Wickbold links vom Zink steht, bei Eckert jedoch rechts davon. Diese Unstimmigkeit rührt daher, daß Mellor und Maley das zweiwertige Eisen untersuchten, Eckert dagegen das dreiwertige.

V. Nachweisverfahren

1.) Säurespaltung und Bestimmung der Zerfallsprodukte

Um die Verbindungen nachzuweisen sind viele Wege beschrieben worden. Von den meisten Autoren wird die Säurespaltung der Dimethyldithiocarbamate und des Tetramethylthiuramdisulfids durchgeführt. Die dabei entstehenden Zerfallsprodukte, Schwefelkohlenstoff und Dimethylamin, werden dann zum Nachweis herangezogen.

Als Säuren dienen konzentrierte Phosphorsäure (Hilton und Newell (1953), Roth und Beck (1957), verdünnte Salzsäure (Zijp (1955)), 1,4 n Schwefelsäure (Hall (1960), heiße oder kochende Schwefelsäure (Clarke, Baum, Stanley und Hester (1951); Bighi (1964); Stevenson (1964)).

Der Schwefelkohlenstoff wird durch Cadmiumacetat (Roth und Beck (1957)), Bleiacetat (Bontoyan (1963)) oder Cadmiumsulfat (Stevenson (1964)) geleitet, um etwaige Verunreinigungen wie Schwefelwasserstoff, Sulfite, Thiosulfate und anderes abzufangen, die bei der späteren Auswertung stören und das Ergebnis verfälschen können.

Dann wird er in verschiedene Lösungsmittel geleitet, wie alkoholische Kalilauge (Lopatecki und Newton (1952); Weed, McCallan und Miller (1953)), methanolische Kalilauge (Clarke, Baum, Stanley und Hester (1951); Bontoyan (1963); Stevenson (1964)), in Dimethylaminhydrochlorid (Heuermann (1957)), Dimethylamin (Dowden (1938); Hall, Stohlman und Schechter (1951)) und Diäthylamin (Lowen (1951)).

Zu dieser Lösung werden Kupfersalze gegeben, wie Cu-Sulfat (Hall, Stohlman und Schechter (1951); Heuermann (1957); Akerström und Lindahl (1962)), Cu-Acetat und 4 n Essigsäure (Lopatecki und Newton (1952)) oder nur Cu-Acetat (Goksøyr (1955); Sijpesteijn, Janssen und van der Kerk (1957)).

Von anderen Autoren wird das von Viles (1940) angegebene

Reagenz aus Triäthanolamin-Äthanol, Cu-Acetat und Diäthylamin verwendet (Weed, McCallan und Miller (1953)).

Die entstehenden braunen Chelate werden zur qualitativen Bestimmung spektrophotometrisch untersucht (Clarke, Baum, Stanley und Hester (1951); Hall, Stohlmann und Schechter (1951); Lowen (1951); Akerström und Lindahl (1962)) oder papierchromatographisch aufgetrennt (weed, McCallan und Miller (1953)).

Bighi (1964) bestimmt den Schwefelkohlenstoff gaschromatographisch.

Zur quantitativen Bestimmung wird durch jodometrische Titration auf den Schwefelkohlenstoffgehalt geschlossen (Clarke, Baum, Stanley und Hester (1951); Roth und Beck (1957); Bontoyan (1963); Stevenson (1964)). Dabei soll nach Matuszak (1932) und Patterson (1950) die Lösung möglichst kalt sein und bis zum Phenolphthaleinumschlagspunkt titriert werden.

Das zurückgebliebene Amin wird von Zijp (1955) papierchromatographisch bestimmt, von Roth und Beck (1957) mit 4,4 Dichlordiphenyldisulfid in das scharf schmelzende Salz übergeführt und von Stevenson (1964) zur quantitativen Bestimmung in Borsäure geleitet und mit Schwefelsäure titriert.

Das Tetramethylthiuramdisulfid wird wie die Dimethyldithiocarbamate nachgewiesen. Es muß allerdings erst reduziert werden, z.B. durch Natriumhydrogensulfid (Hilten und Newell (1953)). Da es jedoch in Säuren nicht nur in Schwefelkohlenstoff und Dimethylamin gespalten wird, müssen bei der quantitativen Bestimmung beide Zerfallsprodukte bestimmt werden. Aus beiden Werten kann dann unter Berücksichtigung der besonderen Verhältnisse beim TMTD auf die ursprünglich vorgelegene Menge geschlossen werden.

2.) Farb- und Fällungsreaktionen

a) Quantitative Bestimmung

Scheele und Gensch (1953) überführen TMTD mit Kaliumcyanid in das Kaliumthiocyanat und titrieren es mit Silbernitrat.

b) Qualitative Bestimmung

Von Braun und Stechele (1903) lassen die Dithiocarbamate in wässriger Alkohollösung mit Kaliumcyanid reagieren und weisen die entstehenden Rhodanidionen mit Fe^{III} -Ionen nach.

Zu einer Ferbamlösung wird Silbernitrat gegeben. Nach dem Schütteln ist die vorher dunkelbraune Lösung farblos. Es ist das chloroformlösliche Ag-DMDC entstanden. Das Eisenion wird mit Kaliumrhodanid nachgewiesen (Keppel (1959)).

Ein ähnliches Verfahren gibt Keppel (1959) auch für Ziram an. Dabei wird das Zinkion durch Kaliumferrocyanid nachgewiesen.

TMTD gibt in einer Kobaltoleat-Benzol-Lösung nach dem Absetzen der Schichten an der Grenzfläche einen dunkeloliv gefärbten Ring. Ist Diphenylguanidin dabei, so ist die Reaktionslösung vor dem Schütteln violett, danach grün (Slepuschkina (1937)).

In einer Aceton-Cu-Sulfatlösung ist TMTD erst grün, dann dunkelolivgrün und klar. Nach 24 Stunden hat sich ein dunkler Bodensatz gebildet mit einer klaren darüber stehenden Lösung (Schaefer (1948)).

Frey (1951) gibt zu einer acetonischen TMTD-Lösung wässriges Cu-Sulfat und etwas Alterungsschutzmittel 40%. Es tritt sofort eine tiefschwarze Färbung auf, die beim Verdünnen rot erscheint.

3.) Direkte Messung der Absorption

TMTD besitzt in Chloroform ein UV-Absorptionsmaximum bei

285 nm (Keppel (1959)), nach Kress (1951) ebenfalls in Chloroform bei 282 nm.

Firestone und Vollmer (1956) stellten fest, daß zwischen TMTD und Na-DMDC durch die Infrarot-Spektrophotometrie unterschieden werden kann, da nur TMTD bei 11,8 μ ein scharfes Absorptionsband besitzt.

4.) Papierchromatographische Auftrennung

McKinley und Magarvey (1960) verwenden Glasfaserpapier zur papierchromatographischen Auftrennung einiger Dithiocarbamate und benützen ein Formamid-Aceton-Gemisch als Lösungsmittel und Chloroform, niedrigsiedenden Petroläther oder Hexan-Chloroform als Laufmittel.

5.) Konduktometrische Titrationsverfahren

Scheele und Gensch (1953) bestimmen die Dithiocarbamate durch konduktometrische Titration mit alkoholischer Jodlösung, in einem anderen Verfahren mit HCl. Dabei können alle DMDC-Salze bestimmt werden mit Ausnahme des Na-DMDC. Scheele und Gensch zeigten 1954, daß TMTD in Anwesenheit von Cu-Sulfat und Hydrochinon in wässrig-acetonischer Lösung konduktometrisch titriert werden kann. Dabei stört jedoch TMTD.

VI. Problemstellung

Geldmacher-v.Mallinckrodt und Weigl (1963) geben ein Nachweisverfahren für die Insektizide der Systoxgruppe an. Es beruht auf den charakteristisch kristallisierenden Kupferkomplexen der - durch alkoholische Verseifung gewonnenen - Äthandithioläther. Sie verwenden dabei die von Tschugaceff

(1908) beschriebene Eigenschaft organischer Disulfide von der allgemeinen Formel $R-S-C_2H_4-S-R$, mit Cu^{II} -Chlorid dunkelgrüne Kristallkomplexe zu bilden. Orientierende Untersuchungen über die Spezifität dieses Nachweises zeigten, daß auch andere schwefelhaltige Verbindungen kristallisierende Kupferverbindungen bilden. Tetraäthylthiuramdisulfid (Antabus) liefert mit dem verwendeten Reagenz dunkelgrüne Kristalle.

Deshalb wurden von Geldmacher-v. Mallinckrodt und Ammon systematische Untersuchungen über die Reaktion von Antabus mit dem Kupferreagenz nach Tschugaeff (2g $CuCl_2$, 10 ml H_2O , 2,5 ml konz. HCl) durchgeführt.

Eine Chloroform-Antabus-Lösung wurde auf einen Objektträger gegeben und das Lösungsmittel verdampft, sodann 0,2 ml des Kupferreagenzes hinzugefügt und mit einem Deckglas abgedeckt. Innerhalb einer Stunde bildeten sich noch mit 1,5 γ Antabus tief dunkelgrüne, kurze, häufig in Büscheln angeordnete Nadeln.

Bei größerer Ausgangsmenge konnten die Kristalle aus Aceton oder Toluol umkristallisiert werden. Sie wiesen danach einen Schmelzpunkt von etwa $193^{\circ}C$ auf und waren in Chloroform mit grüner Farbe löslich. Die Absorptionskurve der Lösung wies Maxima bei 404 und 261nm auf. Mit diäthylldithiocarbaminsaurem Natrium in wässriger Lösung wurden die gleichen Ergebnisse erhalten.

Aus dem Ergebnis einer durchgeführten Elementaranalyse schlossen Geldmacher-v. Mallinckrodt und Ammon, daß es sich dabei um den 1 : 1 Komplex des Cu-Diäthylldithiocarbamats handelt. Die bei der Mikrosublimation dieses 1 : 1 Komplexes erhaltenen Kristalle sind gelbbraun und häufig schachtelhalmartig angeordnet.

Die Lösung des Sublimats in Chloroform hat stets Maxima bei 436, 290 und 282nm. Die gleichen Maxima erhält man auch, wenn man die grüne Chloroformlösung des 1 : 1 Kupferkomplexes mit wenig Wasser durchschüttelt, wobei die Farbe der Lösung nach gelbbraun umschlägt.

weitere Untersuchungen ließen vermuten, daß sich der 1 : 1

Komplex bei der Sublimation und beim Kontakt mit dem stark polaren Wasser in den 1 : 2 Komplex umlagert.

Bei den Versuchen auf dem Objektträger mit einer größeren Einsatzmenge von Diäthylthiocarbamaten oder von Tetraäthylthiuramdisulfid (Antabus) zeigten sich auch blütenblätterartig angeordnete, hellgelbe - hellbraune Kristalle mit starker Doppelbrechung, die sich aber bei dem vorhandenen Reagenzüberschuß innerhalb kurzer Zeit in den dunkelgrünen 1 : 1 Komplex umlagerten.

VII. Eigene Versuche

Ziel dieser Arbeit war es, das von Geldmacher-v. Mallinckrodt und Ammon angegebene Nachweisverfahren für Tetraäthylthiuramdisulfid (Antabus) und Diäthylthiocarbamat auf einige DMDC-Salze und TMTD zu übertragen und die Frage zu klären, ob sich die beiden homologen Reihen bezüglich der Komplexbildung ähnlich verhalten und durch dieses Verfahren voneinander unterschieden werden können.

1.) Vorzüge des Kupferreagenz nach Tschugaeff

Um bessere Vergleichsmöglichkeiten zu gewährleisten, wurde auch hier das stark saure, wässrige Kupfer-Reagenz nach Tschugaeff (1908) verwendet, bestehend aus 2g $\text{CuCl}_2 \times 5 \text{ H}_2\text{O}$, 2,5 ml konz. HCl ($d=1,19$) und 10 ml H_2O .

Wegen seines Kupfergehaltes ist dieses Reagenz geeignet, die in der Stabilitäts- bzw. Verdrängungsreihe weiter links stehenden Elemente Eisen, Zink und Natrium aus ihren Komplexen mit DMDC zu vertreiben.

Im Hinblick auf die oft zitierte Instabilität der Dithiocarbamate ist eine schnelle Reaktion erwünscht. Der niedrige pH -Wert bewirkt den sofortigen Zerfall der nachzuweisenden Komplexe in Kationen und Anionen und verhindert das Zusammen-
treten der DMDC-Ionen zu TMTD, da es unter diesen Bedingungen

selbst gespalten wird. (Wie bereits erwähnt, erhielten Thorn und Richardson von einer sauren Fe-DMDC-Lösung ein dem TMTD sehr ähnliches Spektrum).

Der entstehende Kupferkomplex ist trotz des niedrigen p_H -Wertes beständig, wie bereits an den höheren homologen Verbindungen gezeigt wurde, die noch instabilere Komplexe bilden als die Dimethyldithiocarbamate.

2.) Lösungsmittel für die dimethyldithiocarbaminsauren Salze und für Tetramethylthiuramdisulfid

Es mußte nun ein Lösungsmittel gefunden werden, in dem alle vier Substanzen, also TMTD, Natrium-, Zink- und Eisen-DMDC, löslich sind, um so das Nachweisverfahren zu vereinfachen. Na-DMDC ist gut wasserlöslich. Diese Eigenschaft besitzen die anderen Verbindungen jedoch nicht. In organischen Lösungsmitteln -mit Ausnahme von Äthanol- ist Na-DMDC wenig oder gar nicht löslich.

Für die restlichen drei Substanzen ist Chloroform das beste gemeinsame Lösungsmittel.

Es wurde deshalb ein Gemisch aus Chloroform und Äthanol im Verhältnis 8 : 2 verwendet. In 20 ml davon sind gerade eben 500mg Na-DMDC löslich, so daß diese Menge auch für die anderen Verbindungen als Standardlösung verwendet wurde.

3.) Reinigung der Substanzen und Bestimmung ihres Schmelzpunktes

Na-DMDC wurde uns freundlicherweise von der Fa. Dr. Theodor Schuchardt GmbH. und Co., Zn-DMDC von der Fa. N. V. "AAGRU-NOI", Chem. Fabrik, Groningen, Holland, Fe-DMDC von der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik AG. und TMTD von der Fa. Sandoz zur Verfügung gestellt. Dafür sei auch an dieser Stelle nochmals herzlichst gedankt.

Um mit möglichst reinen Substanzen arbeiten zu können, wurden sie vor jedem Versuch aus dem Chloroform-Äthanol-Gemisch

umkristallisiert und im Luftstrom getrocknet.

Die Schmelzpunkte der vier Substanzen wurden von uns nach der von Kofler (1954) angegebenen Methode bestimmt. TMTD schmolz bei $154 - 156^{\circ}\text{C}$. Dies stimmt mit den von Fischer (1952), Firestone und Vollmer (1956) angegebenen Werten überein. Beim Erhitzen zersetzt es sich teilweise unter Bildung von Schwefelkohlenstoff, elementarem Schwefel und Tetramethylthioharnstoff (Koch (1949)). Wir erhitzen auch eine größere Menge im Reagenzglas bis zu schmelzpunktnahen Temperaturen und erhielten eine orangegefärbte Flüssigkeit, die nach dem Erstarren gelb blieb und erst nach einiger Zeit wieder weiß wurde (Thermochromasie). Bei längerem Erhitzen zersetzte sie sich vollständig.

Von Na-DMDC konnten wir zunächst keinen Schmelzpunkt erhalten. Erst als wir mit neuem Na-DMDC arbeiteten, ermittelten wir einen Schmelzpunkt von $293 - 295^{\circ}\text{C}$. Wahrscheinlich hatte sich das zuerst verwendete Na-DMDC bereits zersetzt, da es selbst in geschlossenen Gefäßen und bei Raumtemperatur nur relativ kurze Zeit beständig ist.

Der Schmelzpunkt von Zn-DMDC ist 254°C . Bei ca. 130°C begannen farblose Kristallnadeln zu sublimieren. Firestone und Vollmer geben den Schmelzpunkt mit $152 - 154^{\circ}\text{C}$ an. (Wahrscheinlich handelt es sich um ein Versehen, es soll wohl richtig $252 - 254^{\circ}\text{C}$ heißen).

Beim Fe-DMDC sublimieren einzelne rotbraune Kristalle ab 218°C , sie schmelzen bei 312°C . Der Rest zersetzt sich.

4.) Darstellung der Kupferkomplex-Kristalle auf dem Objektträger

Zur Darstellung der Kupferkomplex-Kristalle werden von der Standardlösung der einzelnen Verbindungen jeweils zwei Trop-

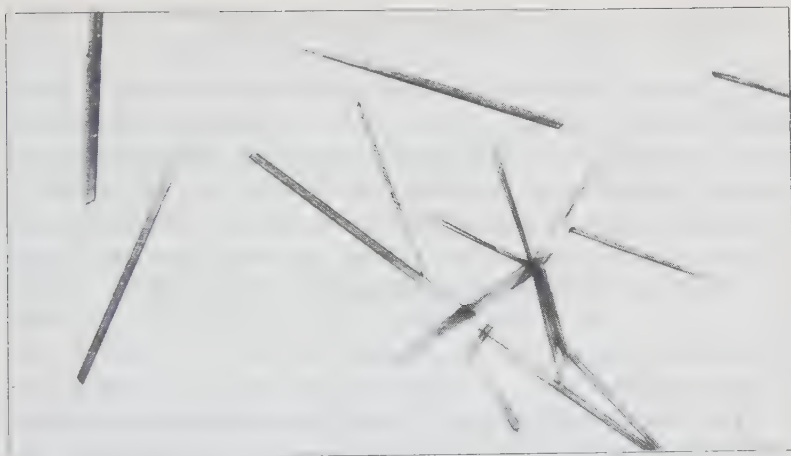
fen auf einen Objektträger gegeben, das Lösungsmittel verdampft, etwa die doppelte Menge wässriges Kupferreagenz zugesetzt und das Ganze mit einem Deckglas abgedeckt.

Unter dem Mikroskop zeigten sich sofort hellgrüne, große Nadeln, die häufig strahlenförmig angeordnet waren. Bei allen vier Substanzen bildeten sich dieselben Kristalle, beim TMTD und Zn-DMDC waren sie etwas größer, beim Fe-DMDC erfolgte die Kristallbildung etwas verzögert.

Diese Kristallnadeln entstanden noch bei einer Einsatzmenge von

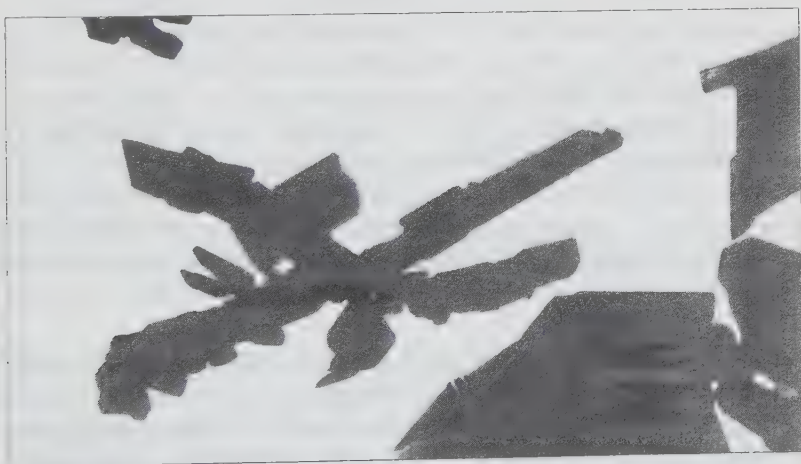
3g	TMTD
7g	Na-DMDC
7g	Zn-DMDC
8g	Fe-DMDC

Etwa nach zwei Stunden begannen sie sich langsam zu zersetzen.



Kristalle des 1 : 1 - Kupferkomplexes.

Hergestellt auf einem Objektträger aus Ziram (Zn-DMDC) und dem Tschugaeff'schen Reagenz.



Mikrosublimationspräparat des 1 : 2 - Kupferkomplexes.
(Aus TMTD hergestellt).

5.) Reindarstellung des grünen Kupferkomplexes

Um die grünen Kupferkomplex-Kristalle genauer untersuchen zu können, wurde versucht, sie in größeren Mengen herzustellen. Dabei gingen wir von einer gesättigten TMTD-Chloroform-Lösung aus. Diese wurde tropfenweise zu etwa der doppelten Menge des Cu-Reagenzes gegeben und im Wasserbad das Chloroform vorsichtig eingedampft. Es bildete sich ein schwarzer Bodensatz, der unter dem Mikroskop einzelne grüne Nadeln zeigte.

Wir nahmen zunächst an, es handele sich dabei um den 1 : 1 Cu-DMDC-Komplex, der gut wasserlöslich sein soll. Deshalb wurde filtriert und versucht, den Filtrerrückstand in reichlich Wasser zu lösen. Es färbte sich zwar grün an, aber der größte Teil des Rückstandes ging nicht in Lösung. Unter dem Mikroskop zeigte sich, daß sich die grünen Nadeln umgebildet hatten und daraus hellbraune Nadeln entstanden waren.

Weder die grünen, noch die hellbraunen Kristalle sublimierten, sondern zersetzten sich beim Erhitzen. Bereits bei 70°C schlugen sich Tropfen am Deckglas nieder, die bei 170°C eintrockneten. Sie waren gelb und wurden nach dem Erstarren -etwa 24 Stunden später- weiß, reagierten jedoch nicht mit dem Kupferreagenz. Bei weiterem Erhitzen schmolzen beide Substanzen bei 211 - 222°C. Aus dieser Schmelze entstanden gelbe, bizarre sowie regellos angeordnete blauviolette Kristalle, die bei höheren Temperaturen mitunter sublimierten, sich im allgemeinen aber zersetzten.

Nach dem Abfiltrieren des grünen Kristallkomplexes stiegen aus dem Filtrerrückstand stark nach Salzsäure und Schwefel riechende Dämpfe auf. Deshalb wuschen wir ihn mit einem Äthanol-Wasser-Gemisch im Verhältnis 7 : 3 aus, um die Säure und das überschüssige Kupfer^{II}-Chlorid zu entfernen.

Als bestes Lösungsmittel für den grünen Kupferkomplex fanden wir Methanol. Darin wurde er gelöst, etwas eingeengt und umkristallisiert. Nun waren die grünen Nadeln schon viel reiner,

jedoch fanden sich bereits einige hellbraune Kristalle dazwischen. Deshalb wurde nach dem Einengen wieder etwa 5 ml Kupferreagenz zugesetzt. Zum Auskristallisieren wurde die Lösung für 12 Stunden in eine Eisbox (-20°C) gestellt. Die so erhaltenen grünen Kristallnadeln schmolzen zwischen $223 - 225^{\circ}\text{C}$. Dabei sublimierten einzelne hellbraune rechteckige Kristalle.

Wie mit dem TMTD wurde auch mit den anderen Verbindungen verfahren. Sie zeigten alle dasselbe Verhalten.

6.) Reindarstellung des braunen Kupferkomplexes

Den braunen Kupferkomplex erhielten wir, nachdem von der Standardlösung der einzelnen Verbindungen etwas zu der doppelten Menge Kupferreagenz gegeben wurde. Das Chloroform ließen wir verdampfen und wuschen den schwarzen Bodensatz mit Wasser aus.

Als bestes Lösungsmittel wurde Methylenchlorid gefunden. Es dauerte jedoch immer recht lang, bis der Filtrerrückstand trocken war, deshalb wurde ein Äthanol-Wasser-Gemisch im Verhältnis 4 : 6 verwandt. Äthanol ist mit Methylenchlorid mischbar. Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, den Filtrerrückstand direkt in dieses Gemisch einzubringen und nach dem Schütteln erneut zu filtrieren.

Die Umkristallisation aus Methylenchlorid verlief komplikationslos ebenfalls bei -20°C .

Von den so gewonnenen braunen Kupferkomplexxristallen sublimierten ab 170°C und stärker ab 214°C hellbraune rechteckige Kristallplatten. Beginnt man bei höheren Temperaturen (250°C), so ordnen sich die braunen Kristalle schachtelhalmartig an. Kleinere Kristalle diffundierten bei etwa 300°C zwischen Objektträger und Deckglas weg. Bei 314°C wurden die Kristalle porös und schmolzen bei 322°C .

TMTD, Na-, Zn- und Fe-DMDC reagierten in gleicher Weise mit dem Kupferreagenz. Ihr brauner Kupferkomplex zeigte dieselbe Kristallform und denselben Schmelzpunkt.

Von einigen Sublimationskristallen aller vier Substanzen wurde dann der Mischschmelzpunkt bestimmt. Auch er betrug 322°C .

Zur Bestimmung der Nachweisgrenzen von TMTD, Na-, Zn- und Fe-DMDC über diesen braunen Kupferkomplex wurde die Standardlösung in absteigender Konzentration zu etwa der doppelten Menge Kupferreagenz in ein Mikrozentrifugenglas gegeben und fünf Minuten lang geschüttelt, dann die Kupferreagenzlösung abgegossen. Die braungefärbte Chloroform-Äthanol-Lösung auf einem Objektträger eingedampft und der Schmelzpunkt nach einmaligem Umsublimieren bestimmt. Dies war noch möglich bei einer Einsatzmenge von

50 γ	TMTD
100 γ	Na-DMDC
100 γ	Zn-DMDC
150 γ	Fe-DMDC

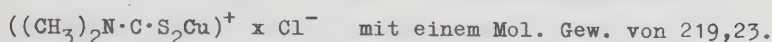
7.) Elementaranalyse beider Kupferkomplexe und ihre spektrophotometrische Untersuchung

Um über die Struktur der Kupferkomplexe Aufschlüsse zu erhalten, stellten wir in der oben beschriebenen Weise aus TMTD den grünen und aus Fe-DMDC den braunen Komplex her und ließen davon eine Elementaranalyse durchführen.

Für den grünen Komplex erhielten wir:

	% C	% H	% N	% S
gefunden	16,41	2,85	6,00	30,25
	16,21	2,94	6,06	30,01
berechnet	16,44	2,76	6,49	29,25

Es handelt sich also um den 1 : 1 Cu-DMDC-Komplex:



Für den braunen Kupferkomplex erhielten wir:

	% C	% H	% N	% S
gefunden	24,10	3,82	9,02	42,07
	23,69	4,11	9,22	42,13
berechnet	23,70	3,98	9,22	42,19

Es liegt also der 1 : 2 Kupfer-DMDC-Komplex vor:



Von verschiedenen Autoren wurden als Absorptionsmaxima für den 1 : 2 Kupferkomplex angegeben:

Lösungsmittel	Absorptionsmaxima in nm		Autor
Benzol	435	-	<u>Dowden</u> (1938)
Chloroform	435	-	<u>Hall, Stohlman und Schechter</u> (1951)
	435	-	<u>Goksøyr</u> (1955)
	434	-	<u>Barr und Clark</u> (1957)
	435	-	<u>Heuermann</u> (1957)
	440	-	<u>Keppel</u> (1959)
	433	-	<u>Akerström und Lindahl</u> (1962)
CCl_4	435	-	<u>Goksøyr</u> (1955)
H_2O	460	310	<u>Goksøyr</u> (1955)
	460	-	<u>Sijpesteijn, Janssen und van der Kerk</u> (1957)

Für den 1 : 1 Kupferkomplex:

Lösungsmittel	Absorptionsmaxima in nm	Autor
H ₂ O	380	<u>Goksøyr</u> (1955)
	384	<u>Sijpesteijn</u> , <u>Janssen</u> und <u>van der Kerk</u> (1957)

Wir fanden für den 1 : 2 Kupferkomplex:

Chloroform	435	288	268
Methanol	430	287	267
Methylenchlorid	432	287	268
CCl ₄	430	292	268

Für den 1 : 1 Kupferkomplex erhielten wir in organischen Lösungsmitteln dieselben Maxima wie beim 1 : 2 Kupferkomplex, mit Ausnahme von Methanol. Hier zeigten sich Absorptionsmaxima bei 434 und 264 nm.

Wie in der Diäthyl-, so lagert sich auch in der Dimethyldithiocarbamatreihe der grüne Kupferkomplex beim Erhitzen und beim Kontakt mit dem stark polaren Wasser um. Der grüne Kupfer-DMDC-Komplex scheint hier also nur bei einem Überschuß von CuCl₂ stabil zu sein.

Über das Verhalten der Methyldithiocarbamate und der Äthylenbis-Dithiocarbamate, die ebenfalls als Pflanzenschutzmittel verwendet werden, dem Kupferreagenz gegenüber, ist noch nichts bekannt. Ebenso wenig, ob ihr Schmelzpunkt oder ihre Absorptionsmaxima nach der Reaktion mit dem Kupferreagenz von den anderen Kupferkomplexen unterschieden werden können. Nach orientierenden Versuchen scheint Na-Methyldithiocarbamat mit dem Kupferreagenz rote Kristallsterne zu bilden, die nicht stabil sind. Dagegen scheint es vom Mn-Äthylenbis-Dithiocarbamat zwei Kupfersalze zu geben, schmutzig-braune Kristallnadeln und rote Kristallplatten.

VIII. Diskussion

Die dimethyldithiocarbaminsauren Salze und das Tetramethylthiuramdisulfid spielen als Fungizide und Insektizide, sowie als Saatdesinfektionsmittel in der Landwirtschaft eine große Rolle. Daneben finden sie in der Medizin als Fungizide Verwendung. Sie wirken jedoch auch toxisch auf den Menschen. Dies ist beim Tetraäthylthiuramdisulfid (Antabus), das in der Klinik als Therapeutikum bei chronischem Alkoholismus Verwendung findet, schon lange bekannt. Dabei handelt es sich sicherlich um eine ungewöhnlich heftige Reaktion bei gleichzeitigem Alkoholgenuß; denn die niederen homologen Verbindungen der Dithiocarbaminsäure haben die Eigenschaft, den Alkoholabbau zu hemmen und wahrscheinlich einen Anstieg von Aldehyden im Blut zu bewirken.

Es wurden bereits eine große Anzahl von spezifischen Nachweisverfahren ausgearbeitet, die zum größten Teil auf der Säurespaltung der Dithiocarbamate beruhen. Das dabei entstehende Amin und der Schwefelkohlenstoff werden mit einem Kupfersalz umgesetzt und colorimetrisch bestimmt. Die colorimetrischen Reaktionen haben für forensische Zwecke jedoch keine hinreichende Spezifität. Da die Thiocarbamate und die Thiurame jedoch mit Kupfer reagieren und unter geeigneten Versuchsbedingungen Kristallkomplexe bilden, wurde die Möglichkeit untersucht, diese zu einer exakten Bestimmung heranzuziehen.

In vorausgegangenen Arbeiten war bereits ein günstiges Reagenz gefunden worden, nämlich das von Tschugaeff (1908) angegebene ($2g\ CuCl_2 \times 5\ H_2O$, $2,5\ ml\ konz.\ HCl$ und $10\ ml\ H_2O$). Es ist besonders deshalb von großem Vorteil, da es wegen des Kupfergehaltes die in der Stabilitäts- bzw. Verdrängungsreihe weiter links stehenden Elemente Eisen, Zink und Natrium aus ihren Komplexen mit der Dimethyldithiocarbaminsäure verdrängen kann. Im Hinblick auf die oft zitierte Instabilität der Dithiocarbamate ist eine schnelle Reaktion erwünscht. Der niedrige p_H -Wert des Reagenzes bewirkt den sofortigen Zerfall der nachzuweisenden Verbindungen in Kationen und Anionen und verhindert die Oxydation von Dimethyldithiocar-

bamationen zu Tetramethylthiuramdisulfid, da es unter diesen Bedingungen selbst gespalten wird. Der entstehende Kupferkomplex ist jedoch trotz des niedrigen p_H -Wertes beständig.

Wie bereits von Gokse (1955) nachgewiesen werden konnte, bildet das Dimethyldithiocarbamat mit zweiwertigen Kupferionen einen Komplex, in dem beide im Verhältnis 1 : 1 vorliegen, den sogenannten 1 : 1 Komplex, und einen zweiten, in dem sich Kupfer und Dimethyldithiocarbamat wie 1 : 2 verhalten, den 1 : 2 Komplex.

Es gelang, diese Komplexe in reiner Form herzustellen und ihre Struktur, ihren Schmelzpunkt, ihre Kristallform und ihre UV-Absorptionsmaxima zu bestimmen.

Damit haben wir die Möglichkeit, die Dimethyldithiocarbamate und das Tetramethylthiuramdisulfid, die durch das angegebene Verfahren nicht voneinander unterschieden werden können, von den Diäthylthiocarbamaten und dem Tetraäthylthiuramdisulfid zu unterscheiden, deren Kristallform, Schmelzpunkt und Absorptionsmaxima durch die Arbeit von Geldmacher-v.Mallinckrodt und Ammon bekannt sind.

Die Ergebnisse seien hier kurz gegenübergestellt:

	<u>Cu-Diäthylthio-</u> <u>carbamat</u>	<u>Cu-Dimethyldithio-</u> <u>carbamat</u>
<u>Kristallform:</u>		
1 : 1 Komplex	Grüne Nadeln, oft strahlenförmig angeordnet.	Größere hellgrüne Nadeln, oft strahlenförmig angeordnet.
1 : 2 Komplex	Blütenblätterartige, gelbe - braune Kristalle mit starker Doppelbrechung. Nach der Sublimation gelblich ohne Doppelbrechung.	Dunkelbraune Kristallnadeln.

	<u>Cu-Diäthylthio-</u> <u>carbamat</u>			<u>Cu-Dimethylthio-</u> <u>carbamat</u>		
<u>Schmelzpunkt:</u>						
1 : 1 Komplex	125°C			Zersetzt sich bei 223 - 225°C unter teilweiser Umlagerung in den 1 : 2 Komplex. 322°C		
1 : 2 Komplex	193°C					
<u>Absorptionsmaxima in</u>						
<u>Chloroform:</u>						
1 : 1 Komplex	404	—	261 nm	435	288	268 nm
1 : 2 Komplex	436	290	282 nm	435	288	268 nm
<u>Methanol:</u>						
1 : 1 Komplex	—	—	—	434	—	264 nm
1 : 2 Komplex	—	—	—	430	285	267 nm

IX. Zusammenfassung

Tetramethylthiuramdisulfid und die Natrium-, Zink- und Eisensalze der Dimethylthiocarbaminsäure einerseits können vom Tetraäthylthiuramdisulfid und Diäthylthiocarbamat andererseits durch die Kristallform, den Schmelzpunkt und die UV-Absorptionsmaxima der gebildeten Kupferkomplexe gut unterschieden werden. Jedoch ist es mit diesem Verfahren nicht möglich, zwischen Tetramethylthiuramdisulfid, dem Natrium-, Zink- und Eisensalz der Dimethylthiocarbaminsäure zu unterscheiden.

Literaturverzeichnis

1. AKERSTRÖM, S.
The Cuprous Salts of Some N,N-Disubstituted Dithiocarbamic Acids and Their Degree of Polymerisation.
Acta Chem. Scand. 10, 699 - 701 (1956)
2. AKERSTRÖM, S.
The N,N-Dialkyldithiocarbamates of the Univalent Coinage Metals.
Arkiv for Kemi 14, 387 - 403 (1959)
3. AKERSTRÖM, S. and VÄNNGÅRD, T.
Elektron Spin Resonance and Divalency of Some Dithiocarbamates of the Coinage Metals (Cu, Hg, Au).
Nature 184, 183 - 184 (1959)
4. AKERSTRÖM, S. and LINDAHL, P. E. B.
A Convenient Method for Determination of Tetramethylthiuram Disulphide.
Acta Chem. Scand. 16, 1206 - 1211 (1962)
5. BARR, H. E. and CLARK, P. J.
Determination of Tetramethyl Thiuram Disulphide and Dimethyldithiocarbamate Spray Residues on Apples.
J. Sci. and Technilgy 38, 425 - 432 (1957)
6. BIGHI, C.
Microdetermination of Dithiocarbamates by Gas Chromatography.
J. Chromat. 14, 348 - 355 (1964)
7. BLOUCH, R., PAYNE, G. M. and FULTS, J. L.
Free Amino Acids in Sugar-Beet Leaves Altered by Zinc Dimethyldithiocarbamate.
Botan. Gaz. 114, 248 - 251 (1952)

8. BONTOYAN, W. R.
Carbon Disulfide Evolution Method of Dithiocarbamates.
J. Assoc. Offic. Agr. Chemists 46, 662 (1963)

9. von BRAUN, J.
Zur Kenntniss der Thiuramdisulfide und Isothiuramdisulfide.
Ber. 35, 817 - 830 (1902)

10. von BRAUN, J. und STECHELE, F.
Über Thiuramsulfide und die Einwirkung von cyanwasserstoff-
sauren Salzen auf Disulfide.
Ber. 36, 2275 - 2290 (1903)

11. von BRAUN, J. und KAISER, W.
Zur Kenntniss der Sulfinsäuren.
Ber. 56, 549 - 553 (1923)

12. BUROW, Yu. A.
Influence Exercised by Tetramethylthiuramdisulfid and Di-
n-phenyl-Guanidine on the Biligenic Function of the Liver.
Farmakol. Toksikol. 27, 714 - 716 (1964)

13. CLARKE, D. G., BAUM, H., STANLEY, E. L. and HESTER, W. F.
Determination of Dithiocarbamates.
Anal. Chem. 23, 1842 - 1846 (1951)

14. COX, C. E., SISLER, H. D. and SPURR, R. A.
Identity of Gaseous Toxicants from Organic Sulfur Fungicides.
Science 144, 643 - 645 (1951)

15. CRAMER, H. J.
U. S. P. 2 01 43 53
Chem. Zentralblatt 2227 (1936)

16. DAVIES, W. H. and SEXTON, W. A.
Chemical Constitution and Fungistatic Action of Organic
Sulphur Compounds.
Biochem. J. 40, 331 - 334 (1946)

17. DELEPINE, M. M.
Recherche du cuivre et du fer.
Bull. soc. chim. France 3, 652 - 654 (1908)

18. DELEPINE, M. M.
Composés sulfurés et arotés dérivés du sulfure de carbone
XII. Thiosulfocarbamates métalliques.
Bull. soc. chim. France 3, 643 - 652 (1908)

19. DELEPINE, M. M.
Sulfur and nitrogen compounds derived from carbon disulfide. XVIII. Tetraalkylthioureas and isothioureas.
Bull. soc. chim. France 7, 988 - 993 (1910)

20. DICKINSON, D.
Determination of Fermate (Ferric Demethyldithiocarbamate).
Analyst 71, 327 - 328 (1946)

21. DIMOND, A. E., HORSFALL, J.G., HEUBERGER J. W. and STODDARD E. M.
Role of the Dosage - Response - Curve in the Evaluation of Fungicides.
Conn. Agr. Expt. Sta. Bull. 415, 635 (1941)

22. DIMOND, A. E. and HORSFALL, J. G.
Preventing the Bacterial Oxydation of Rubber.
Science 97, 144 - 145 (1943)

23. DOWDEN, H. C.
The Determination of Small Amounts of Dimethylamine in Biological Fluids.
Biochem. J. 32, 455 - 459 (1938)

24. ECKERT, G.
Ein Beitrag zur Anwendung disubstituierter Dithiocarbaminat-Verbindungen für analytische Trennungen.
Z. anal. Chem. 155, 23 - 35 (1957)

25. FERINGTON, T. E. and TOBOLSKY, A. V.
Organic Disulfides as Initiators of Polymerization:
Tetramethylthiuram Disulfide.
J. Am. Chem. Soc. 77, 4510 - 4512 (1955)

26. FIRESTONE, D. and VOLLMER, J. P.
Infrared Determination of TMTD in Commercial Dithiocarbamate Formulations by the Potassium Bromide Disk Technique.
J. Assoc. Offic. Agr. Chemists 39, 866 - 872 (1956)

27. FISCHER, K. und BRANTNER, H.
Untersuchungen über den Nachweis und das Verhalten von Tetraaethylthiuramdisulfid im Organismus.
Naturw. 50, 551 (1963)

28. FISCHER, W.
Analyse von Pflanzenschutzmitteln: IV. Nachweis und Bestimmung von Thiuramverbindungen.
Z. anal. Chem. 137, 90 - 98 (1952)

29. FREY, H. E.
Empfindlicher Nachweis von Tetramethylthiuramdisulfid in Gummimischungen.
Z. anal. Chem. 134, 273 - 275 (1951)

30. FULTS, J. L., PAYNE, M. G. and GASKILT, J. O.
Glutamic Acid in Sugar Beets Increased by Zinkdimethyldithiocarbamate.
Botan. Gaz. 113, 207 - 210 (1951)

31. GELDMACHER - v. MALLINCKRODT, M. und WEIGEL, U.
Nachweis von Systox und Metasystox durch Schwermetallkomplexverbindungen.
Arch. Toxi~~mol~~ol. 20, 114 - 121 (1963)

32. GELDMACHER - v. MALLINCKRODT, M. und AMMON, H.
Zum Nachweis des Tetraäthylthiuramdisulfids (Disulfiram,
Antabus).
Arzneimittelforschung, im Druck
33. GOLDSWORTHY, M. C., GREEN, E. L. and SMITH, M. A.
Fungicidal and Phytocidal Properties of Some Metal Dialkyl
Dithiocarbamates.
J. Agr. Research 66, 277 - 291 (1943)
34. GOKSØYR, J.
Reversal of the Fungicidal Effect of Dithiocarbamyl Con-
pounds.
Nature 175, 820 - 821 (1955)
35. GOKSØYR, J.
The Effect of Some Dithiocarbamyl Compounds on the Meta-
bolism of Fungi.
Physiol. Plantarum 8, 719 - 835 (1955)
36. HALD, J., JACOBSEN, E. and LARSEN, W.
The Antabuse Effect of Some Compounds Related to Antabuse
and Cyanamide.
Acta Pharmacol. Toxicol. 8, 329 - 337 (1952)
37. HALL, C. H.
Carbon Disulfide Evolution Method for the Determination
of Dithiocarbamates.
J. Assoc. Offic. Agr. Chemists 43, 371 - 372 (1960)
38. HALL, S. A., STOHLMAN, J. and SCHECHTER, M. S.
Colorimetric Determination of Octamethyl Pyrophosphor-
amide.
Anal. Chem. 23, 1866 - 1868 (1951)

39. HEUERMANN, R. F.
Report on Dithiocarbamates. Determination of Residue Quantities of Dialkyl Dithiocarbamates by Amine Evolution. J. Assoc. Offic. Agr. Chemists 40, 264 - 270 (1957)
40. HILTON, C. L. and NEWELL, J. E.
Quantitative Determination of Dithiocarbamates and Thiuramsulfides. Anal. Chem. 25, 530 (1953)
41. HOLZ, W. und LANGE, B.
Fortschritte in der chemischen Schädlingsbekämpfung. Landwirtschaftsverlag Weser-Ems G.m.b.H. Oldenburg (1962)
42. JANSSEN, M. J.
The Stability Constants of Metal Complexes of Some N-Dialkyldithiocarbamic Acids. Part I. Rec. trav. chim. 75, 1411 - 1422 (1956)
43. JANSSEN, M. J.
The Stability Constants of Metal Complexes of Some N-Dialkyldithiocarbamic Acids. Part II. Rec. trav. chim. 76, 827 - 835 (1957)
44. KEPPEL, E. G.
Report on Tetramethylthiuramdisulfide. J. Assoc. Offic. Agr. Chemists 39, 709 - 712 (1956)
45. KEPPEL, G. E.
Report on Tetramethylthiuram Disulfide (Thiram). J. Assoc. Offic. Agr. Chemists 40, 270 - 273 (1957)
46. KEPPEL, G. E.
Report on the Determination of Tetramethylthiuram Disulfide (Thiram) on Corn and Apples. J. Assoc. Offic. Agr. Chemists 42, 545 - 548 (1959)

47. KLIMMER, O. R.
Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel.
Hundt-Verlag, Hattingen/Ruhr (1964)
48. KLÖPPING, H. L.
Chemical Constitution and Antifungal Action of Sulphur
Compounds.
Schotanus und Jens, Utrecht (1951)
49. KLÖPPING, H. L. and van der KERK, G. J. M.
Investigation on Organic Fungicides. Part IV.
Rec. trav. chim. 70, 917 - 939 (1951)
50. KLÖPPING, H. L. and van der KERK, G. J. M.
Investigation on Organic Fungicides. Part V.
Rec. trav. chim. 70, 949 - 961 (1951)
51. KLÖPPING, H. L. and van der KERK, G. J. M.
Investigation on Organic Fungicides. Part VII.
Rec. trav. chim. 71, 1179 - 1197 (1952)
52. KOCH, H. P.
Absorption Spectra and Structure of Organic Sulphur Com-
pounds. Part III. Vulcanisation Accelerators and Related
Compounds.
J. Chem. Soc. 1, 401 - 408 (1949)
53. KOFLER, L., KOFLER, A. und BRANDSTÄTTER, M.
Thermo-Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe
und Stoffgemische.
Verlag Chemie G.m.b.H., Weinheim (1954)
54. KRESS, K. E.
Spectrophotometric Analysis of Accelerator - Rubber Mix-
tures.
Anal. Chem. 23, 313 - 322 (1951)

55. KRESS, K. E. and MESS, F. G. S.
Identification of Curing Agents in Rubber Products. UV-Absorptiometric Analysis of Selective Solvent Extracts. Anal. Chem. 27, 528 - 534 (1955)
56. LIEBERMEISTER, K.
Zum Wirkungsprinzip schwefelhaltiger tuberkulostatischer Chemotherapeutika.
Z. Naturforsch. 5b, 79 - 86 (1950)
57. LINCH, A. L.
Determination of Purity and Water Content of Xanthates and Dithiocarbamates.
Anal. Chem. 23, 293 - 296 (1951)
58. LINDAHL, P. E. B.
Inhibition of Growth and Photosynthesis in Submerged Plants with TMTD and NaDMDC and Reversal of this Inhibition of Photosynthesis.
Nature 191, 51 - 53 (1961)
59. LINDAHL, P. E. B.
The Inhibition of Growth of Enteromorpha Linza by Sodium Dimethyldithiocarbamate and Tetramethylthiuramdisulfide. Physiol. Plantarum 15, 607 - 622 (1962)
60. LINDAHL, P. E. B.
The Effect of Sodium Dimethyldithiocarbamate and Tetramethylthiuram Disulphide on Photosynthesis and Endogenous Respiration in Enteromorpha Linza.
Physiol. Plantarum 16, 644 - 660, (1963)
61. LOPATECKI, L. E., NEWTON, W.
The Decomposition of Dithiocarbamate Fungicides, with special Reference to the Volatile Products.
Can. J. Botany 30, 131 - 138 (1952)

62. LOWEN, W. K.
Determination of Dithiocarbamate Residues on Food Crops.
Anal. Chem. 23, 1846 - 1850 (1951)
63. LOWEN, W. K.
Analysis of Manganese Ethylenebisdithiocarbamate Compositions and Residues.
J. Assoc. Offic. Agr. Chemists 36, 484 - 492 (1953)
64. LOWEN, W. K.
Determination of Thiram in Ferbam.
J. Assoc. Offic. Agr. Chemists 44, 584 - 585 (1961)
65. LUDWIG, R. A. and THORN, G. D.
Chemistry and Mode of Action of Dithiocarbamate Fungicides.
Advances in Pest Control Research, Vol. 3, Ed. by R. L. Metcalf, Interscience Publishers Inc., New York (1960)
219 - 252
66. MANTEN, A., KLÖPPING, H. L. and van der KERK, G. J. M.
Investigation on Organic Fungicides. Part III.
Antonie van Leeuwenhoek, J. Microbiol. Serol. 17,
58 - 68 (1951)
67. MARØY, K.
The Crystal Structure of Tetramethyl - Thiuram Disulphide.
Acta Chem. Scand. 19, 1509 (1965)
68. MATUSZAK, M. P.
Iodometric Determination of Carbon Disulfide.
Ind. Eng. Chem., Anal. Ed., 4, 98 - 100 (1932)
69. Mc KINLEY, W. P. and MAGARVEY, S. A.
Paper Chromatography of Ferbam, Maneb, Nabam, Thiram, Zineb, and Ziram.
J. Assoc. Offic. Agr. Chemists 43, 717 - 720 (1960)

70. MELLOR, D. P. and MALEY, I.
Stability Constants of Internal Complexes.
Nature 159, 370 (1947)
71. MELLOR, D. P. and MALEY, I.
Order of Stability of Metal Complexes.
Nature 161, 436 - 437 (1948)
72. MILLER, C. R. and ELSON, W. O.
Dithiocarbamic Acid Derivatives.
J. Bacteriol. 57, 47 - 54 (1949)
73. MOESCHLIN, S.
Klinik und Therapie der Vergiftungen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1964)
74. MONTGOMERY, H. B. S. and SHAW, H.
Behaviour of Thiuram Sulphides, etc. in Spore Germination Tests.
Nature 151, 3829 333 (1943)
75. OWENS, R. G.
Effects of Elemental Sulfur, Dithiocarbamates, and Related Fungicides on Organic Acid Metabolism of Fungus Spores.
Develop. Indust. Microbiol. 1, 187 - 205 (1960)
76. OWENS, R. G. and HAYES, A. D.
Biochemical Action of Thiram and Some Dialkyl Dithiocarbamates.
Contribs. Boyce Thompson Inst. 22, 227 - 240 (1964)
77. OWENS, R. G. and RUBINSTEIN, J. H.
Chemistry of the Fungicidal Action of Tetramethylthiuram Disulfide (Thiuram) and Ferbam.
Contribs. Boyce Thompson Inst. 22, 241 - 258 (1964)

78. PALMER, C. M.
Evaluation of New Algicides for Water Supply Purposes.
J. Am. Water Works Assoc. 48, 1133 - 1137 (1956)
79. PARKER - RHODES, A. F.
Studies in the Mechanism of Fungicidal Action. Part V.
Ann. Appl. Biol. 30, 170 - 179 (1943)
80. PATTERSON, J. D.
Report on Determination of Dithiocarbamates.
J. Assoc. Offic. Agr. Chemists 33, 788 - 790 (1950)
81. RICHARDSON, L. T. and THORN, G. D.
The Interaction of Thiram and Spores of *Glomerella Cingulata* Splaud and Schrenk.
Can. J. Botany 39, 531 - 540 (1961)
82. ROBBINS, R. C. and KASTELIC, J.
Fate of Tetramethylthiuram Disulfide in the Digestive Tract of the Ruminant Animal.
J. Agr. Food Chem. 9, 256 - 260 (1961)
83. ROBINSON, R. J., CRAIG, D. and FOWLER, R. B.
The Reaction of Tetramethylthiuramdisulphide with Acetone.
Can. J. Chem. 34, 1596 - 1600 (1956)
84. ROTH, H. und BECK, W.
Bestimmung der Dithiocarbaminat- und Thiuramdisulfidgruppe.
Mikrochim. Acta 844 - 848 (1957)
85. SCHAEFFER, W.
Farbreaktionen von kuranen Beschleunigern.
Kautschuk und Gummi 1, 149 - 152 (1948)
86. SCHEELE, W. und GENSCH, Ch.
Über die quantitative Analyse von Kautschuk-Hilfsstoffen.
Kautschuk und Gummi 6, 147 - 158 (1953)

87. SCHEELE, W. und GENSCH, Ch.
Über die quantitative Bestimmung von Kautschuk-Hilfsstoffen. 2. Mitteilung.
Kautschuk und Gummi 7, 122 - 127 (1954)
88. SCHEELE, W. und ILSCHNER-GENSCH, C.
Über die quantitative Bestimmung von Kautschuk-Hilfsstoffen. 3. Mitteilung.
Kautschuk und Gummi 8, 55 - 59 (1955)
89. SCHLECHTER, M. S. and HORNSTEIN, I.
Chemical Analysis of Pesticide Residues.
Advances in Pest-Control-Research, Vol. 1, Ed. by R. L. Metcalf, Interscience Publishers L. T. D. London (1957)
417 - 418
90. SCHMID, J.
Über das Vorkommen und Nachweis von Tetramethylthiuram-disulfid in sterilen Lösungen beim Kontakt mit vulkanisiertem Gummi.
Die Pharmazie 15, 431 - 433 (1960)
91. SHELLEY, W. B.
Golf - Course Dermatitis due to Thiram Fungicide.
J. Am. Med. Assoc. 188, 415 - 417 (1964)
92. SIJPESTEIJN, A. K. and van der KERK, G. J. M.
Investigations on Organic Fungicides. VI.
Antonie van Leeuwenhoek, J. Microbiol. Serol. 18,
83 - 106 (1952)
93. SIJPESTEIJN, A. K. and van der KERK, G. J. M.
Investigations on Organic Fungicides. IX.
Biochim. Biophys. Acta 15, 69 - 87 (1954)

94. SIJPESTEIJN, A. K. and van der KERK, G. J. M.
Investigations on Organic Fungicides.X.
Biochim. Biophys. Acta 19, 280 - 288 (1956)
95. SIJPESTEIJN, A. K., JANSSEN, M. J. and van der KERK, G. J. M.
The Role of Metals in the Fungitoxic Action of Sodium-Dimethyldithiocarbamate.
Biochim. Biophys. Acta 21, 398 - 399 (1956)
96. SIJPESTEIJN, A. K., JANSSEN, M. J. and van der KERK, G. J. M.
Investigations on Organic Fungicides. XI.
Biochim. Biophys. Acta 23, 550 - 557 (1957)
97. SIJPESTEIJN, A. K. and JANSSEN, M. J.
On the Mode of Action of Dialkyldithiocarbamates on Moulds and Bacteria.
Antonie van Leeuwenhoek, J. Microbiol. Serol. 25, 422 - 438 (1959)
98. SISLER, H. D. and COX, C. E.
Effect of Tetramethylthiuram Disulfide on Anaerobic Breakdown of Glucose by Brewers' Yeast.
Am. J. Botany 42, 351 - 356 (1955)
99. SLEPUSCHKINA, J. P.
Methodik zur quantitativen Schnellbestimmung des Beschleunigers.
Chem. Zentralbl. 2601 (1937) II
100. STEVENSON, A.
Analysis of Dithiocarbamates and Thiuram Disulphides used in Agriculture. Part I.
J. Sci. Food Agr. 15, 509 - 522 (1964)

101. THORN, G. D. and LUDWIG, R. A.
The Dithiocarbamates and Related Compounds.
Elsevier Publishing Company, Amsterdam - New York (1962)
102. THORN, G. D. and RICHARDSON, L. T.
Ferbam - Some Observations.
Mededel. Landbouwhogeschool en Opzoekingsstation, Staat
Gent, 27, 1175 - 1178 (1962)
103. TISDALE, W. H. and WILLIAMS, J.
Disinfectant and Fungicide. U. S. Pat. 1 972 961
Chem. Abstracts 28, 6948 (1934)
104. TISDALE, W. H. and FLENNER, A. L.
Derivatives of Dithiocarbamic Acid as Pesticides.
Ind. Eng. Chem. 34, 501 - 502 (1942)
105. TISDALE, W. H. and FLENNER, A. L.
Derivatives of Dithiocarbamic Acid as Fungicides.
Contribs. Boyce Thompson Inst. 16, 303 - 311 (1951)
106. TOLLENAAR, F. D.
The Inhibition of Oxidative Defects in Cold-Stored
Butter by Some Tetraalkylthiuramdisulfides.
Nederlands melk-en Zuiveltijdschrift 5, 46 - 50 (1951)
107. TSCHUGAEFF, L.
Über Komplexverbindungen organischer Disulfide.
Ber. 41, 2222 - 2226 (1908)
108. VILES, F. J.
Field Determinations of Carbon Disulfide in Air.
J. Ind. Hyg. Toxicol. 22, 188 - 196 (1940)

109. WEED, R. M., McCALLAN, S. E. A. and MILLER, L. P.
Factors Associated with the Fungitoxicity of Ferbam and Nabam.
Contribs. Boyce Thompson Inst. 17, 299 - 315 (1953)
110. WICKBOLD, R.
Visuelle Titrationen unter Verwendung von Diäthylthiocarbamat.
Z. anal. Chem. 152, 259 - 262; 266 - 270; 338 - 346 (1956)
111. YAMADA, T. and MIZUNO, K.
Crystal Structures of Some Thiuram - Type Accelerators.
Chem. Abstr. 42, 2155 (1948)
112. ZIJP, J. W. H.
Papierchromatographische Identifizierung der Vulkansationsbeschleuniger.
Kautschuk und Gummi 6, 160 - 162 (1955)
113. ZUMAN, P. und ZAHRADNIK, R.
Kinetik und Mechanismus der Zersetzung der Dithiocarbaminsäure in saurer Lösung. Polarographische Studie.
Z. Physiol. Chem. 208, 135 - 140 (1957)

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut meinen verbindlichen Dank auszusprechen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Privatdozentin Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt für die zahlreichen Anregungen und für die große Hilfsbereitschaft, die mir die Fertigstellung dieser Arbeit ganz wesentlich erleichterten.

Für die Anfertigung der schönen Foto's möchte ich mich bei Herrn Hauptpräparator O. Opitz recht herzlich bedanken.

Mein Dank gilt auch den Firmen, die uns ihre Präparate sehr großzügig überlassen haben und damit zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Lebenslauf

Am 11. September 1938 wurde ich als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Konrad Ott und seiner Ehefrau Elisabeth Ott, geb. Cordes in Luckau geboren.

Nach unserer Flucht 1945 ließen wir uns nach langer Irrfahrt 1946 in Erlangen nieder. Hier bestand ich im Sommer 1961 die Reifeprüfung an der Ohm-Oberrealschule.

Im Wintersemester 1961/62 begann ich in Freiburg mit dem Medizin-Studium, studierte dann im Sommer 1962 in Tübingen und legte dort das Vorphysikum im Herbst 1962 ab. Anschließend ging ich an die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Im Herbst 1964 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und im Frühjahr 1968 die ärztliche Prüfung.

Offsetdruck - Fotodruck

Josef Hög

8520 Erlangen, Hauptstr. 109. (Nähe Martin-Luther-Platz.) Tel. 22990

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
